

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-215934

(43) 公開日 平成7年(1995)8月15日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 209/00				
A 61 K 31/40	ACD			
31/415	ABF			
31/435	ABE			
		8217-4C	C 07 D 209/ 00	
		審査請求 有	請求項の数10	FD (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-286645

(22) 出願日 平成4年(1992)9月30日

(31) 優先権主張番号 7 6 8 1 2 3

(32) 優先日 1991年9月30日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391030848

メルック フロスト カナダ インコーポレ  
ーテッドMERCK FROSST CANAD  
A INCORPORATEDカナダ国 ケベック、シティ オブ カー  
クランド、トランス-カナダ ハイウェイ  
16711

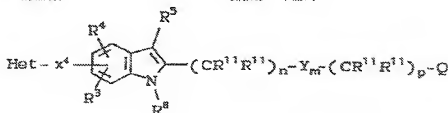
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ロイコトリエン生合成の阻害物質としての (ピサイクリック-アザアリアルメトキシ) インドール

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式 I



I

【式中、HetはArR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、Arは1～3個のN原子を含む8～10員の二環式芳香族環又はそのN誘化物、R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>は水素、ハロゲンなど、R<sup>5</sup>は水素、C H<sub>3</sub>など、R<sup>6</sup>は水素又はX<sup>3</sup>～R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup>は水素、低級アルキルなど、X<sup>4</sup>はCH=CH、CH<sub>2</sub>～Y<sup>1</sup>など、Y<sup>1</sup>はO、S、S(O)<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>、Qは～CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>など、mは0又は1、nは0～3、pは0～3

を示す】で表されるロイコトリエン生合成阻害物質及びこれを含む医薬組成物。

【効果】上記化合物は抗喘息薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬及び細胞保護薬として有用である。これらはまた、下痢、高血圧、アンギナ、血小板凝集、大腸性痙攣、早産、自然流産、月経困難、偏頭痛の治療に有用である。





ンゾフラン類及びベンゾチオフェン類を開示している。米国特許第4,629,733号は、抗血栓性を有しホスホジエステラーゼ及び腫瘍転移の収束を阻害する新規なインドリノンを開示している。キノリルインドール類の化学的製造に関してはSheinkman他によってChem. Ab., Vol. 67, 54017 (1967)に記載されているが、この文献はこれらの化合物の用途に関しては言及していない。Bliniecki他によるChem. Ab., Vol. 98, 107936 (1983)に所収の論文、Pakuia他によるChem. Ab., Vol. 105, 190835 (1986)に所収の論文、及び英特許第1,228,848号開示書は、インドール-3-酢酸の多数のN-アルキル誘導体が抗炎症薬として有用であることを記載している。

【0003】欧州特許第419,049号(1991年3月27日)は、(キノリン-2-イルメトキシ)インドールがロイコトリエン生成の阻害物質であると教示している。

【0004】

【発明の概要】本発明は、ロイコトリエン生成の阻害物質活性を有する化合物、これらの化合物の製造方法、これらの化合物を吐乳剤(特にヒト)に使用するための方法及び医薬製剤に関する。

【0005】本発明化合物は、ロイコトリエン生成の阻害物質活性を有するため、抗腫瘍、抗アレルギー、抗炎症薬として有用であり、また、アレルギー性鼻炎及び慢性気管支炎の治療、乾癬及びアトピー性皮膚炎のような皮膚疾患の軽減に有用である。これらの化合物はまた、心血管及び血管系にロイコトリエンを与える病

理作用、例えばアングリチンまたは内毒素ショックを生じるような作用を阻害するために有用である。本発明化合物はまた、アレルギー性結膜炎のような炎症性アレルギー性眼病の治療に有用である。化合物はまた、細胞保護薬としても有用であり、痛風の治療にも有用である。

【0006】本発明化合物は、びらん性胃炎、びらん性食道炎、炎症性腸疾患、エタノールに誘発される出血性びらん、肝性壊血、肝臓、脾臓、腎臓もしくは心臓組織の毒物に誘発される障害または壊死、CCL4及びD-ガラクトサミンのような肝細胞毒物によって生じた肝実質障害、虚血性腎不全、疾患に誘発される肝障害、胆管に誘発される肝臓または胃の障害、外傷またはストレスに誘発される細胞障害、グリセロールに誘発される腎不全、のような哺乳類(特にヒト)の病的状態の治療または予防に有用である。

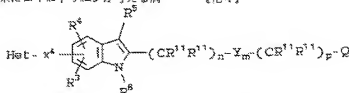
【0007】本発明化合物は、5-HETE、5-HETE及びロイコトリエンのようなアラキドン酸の5-リボキシゲナーゼ代謝産物の生成を阻害する物質である。ロイコトリエンB<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>及びE<sub>4</sub>は、喘息、乾癬、疼痛、潰瘍及び全身性アトフィラキシーのような種々の病的状態に関与することが知られている。従って、これらの化合物の生成を阻害すると、上記及び他のロイコトリエン関連の病的状態が緩和されるであろう。

【0008】

【詳細な説明】本発明は、式I:

【0009】

【化1】



【式中、HetはAr<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; Ar<sup>1</sup>は、1~3個のN原子を含む8~10員の二環式芳香族環またはそのN酸化物; R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>10</sup>は個別に、水素、ハロゲン、ベルハロ低級アルケニル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-CF<sub>3</sub>、-CN、-N<sub>3</sub>、-N<sub>2</sub>、-C(OH)R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、-C(O)R<sup>12</sup>、-SR<sup>13</sup>、-S(O)R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-OR<sup>18</sup>、-NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>、-NR<sup>21</sup>CONR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>、-COR<sup>24</sup>、-C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>、または-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>R<sup>27</sup>; R<sup>5</sup>は水素、-CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、-C(O)H、X<sup>1</sup>-R<sup>28</sup>またはX<sup>2</sup>-R<sup>29</sup>; R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は個別に、アルキル、アルケニル、-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>uPh(R<sup>30</sup>)または-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>uH(R<sup>31</sup>); R<sup>8</sup>は-CF<sub>3</sub>またはR<sup>9</sup>; R<sup>10</sup>はR<sup>11</sup>の各々は個別に、水素または低級アルキルを示すか、または

I

同一炭素原子上の2つのR<sup>11</sup>が結合して炭素原子数3~6のシクロアルキル環を形成し; R<sup>12</sup>は水素、低級アルキルまたは-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>R<sup>21</sup>; R<sup>13</sup>は低級アルキルまたは-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>R<sup>22</sup>; R<sup>14</sup>は-CF<sub>3</sub>またはR<sup>15</sup>; R<sup>16</sup>は、水素、-COR<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>を示すか、または同一炭素原子上の2つのR<sup>11</sup>が結合してO、SまたはNから選択された2つ以下のヘテロ原子を含む原子数4~6の単環式複素環を形成し; R<sup>18</sup>は水素、-CF<sub>3</sub>、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>R<sup>21</sup>; R<sup>19</sup>または-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>s-C(R<sup>18</sup>R<sup>18</sup>)-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>s-R<sup>19</sup>または-C(H<sub>2</sub>)<sub>1</sub>C(O)NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>; R<sup>20</sup>は水素または低級アルキル; R<sup>21</sup>は、(a)3~9個の複素原子とN、SまたはOから選択された1つまたは2つのヘテロ原子を含む複素環系の環の各々が5~6原子から形成された単環もしくは二環式複素環、または



フェン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、などである。

【0022】R<sup>10</sup>の定義に使用された「単環または二環式複素環」なる用語は、2,5-ジオキソ-1-ピロリジン、(3-ピリジンカルボニル)アミノ、1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドル-2-イル、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル、2,4-イミダゾリンジオン-1-イル、2,6-ピペリジンジオン-1-イル、2-イミダゾール、2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル、ピペリジン-1-イル、モルフォリン-1-イル、ピペラジン-1-イル、などを意味する。

【0023】「Ar」の定義に使用された「1-3個のN原子を含む8-10員の二環式芳香族環及びそのN酸化化合物」なる用語は、インドール、インドリジン、インダゾール、ベンズイミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[5,4-c]ピリジン、ピロ[3,2-b]ピリジン、イソキノリン、3,4,5,6,7または8-キノリン、シキノリン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、ピリド[2,3-b]ピラジン、などを包含する。

【0024】任意の複素環の結合点は環の任意の自由原子鎖の部位である。

【0025】標準アミノ酸なる用語は、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、アルギニン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロニン及びバリンなどのアミノ酸を含めて使用する。(F.H.C.Crick, Symposium of the Society for Experimental Biology, 1958 (12) p. 140参照)。

【0026】R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がArの任意の自由位置に存在し得ることが理解されよう。

【0027】Ph (R<sup>10</sup>)<sub>4</sub>及びTh (R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>なる用語は、2つのR<sup>10</sup>置換基で置換されたフェニルまたはチエニル基を示す。

【0028】ハロゲンはF、Cl、Br及びIを含む。

【0029】特定分子中の置換基(例えばR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>10</sup>、Ph (R<sup>10</sup>)<sub>4</sub>、など)の定義は、いずれも、分子中の他の場所の定義から独立している。従って、-NR<sup>10</sup>、R<sup>10</sup>はNH<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>10</sup>、-NHC(=O)H、などを示す。

【0030】2つのR<sup>10</sup>がNを介して結合したときに形成された単環式複素環の例は、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、チアモルフォリン、ピペラジン、及びN-メチルピペラジンである。

【0031】Qのブロードラッグエステル(例えばQ-C(=O)R<sup>17</sup>の場合)は、Saari他、J. Med. Chem.

m., 2,3, No. 8, 746-753 (1978); Sakamoto他、Chem. Pharm. Bull., 3, 2, No. 6, 2241-2248 (1984)及びBundgaard他、J. Med. Chem., 30, No. 3, 451-454 (1987)によって記載されているようなエステルを包含する。

【0032】本明細書中に記載の化合物のいくつかは、1つ以上の非対称中心を含み、従って、ジアステレオマー及び光学異性体を形成し得る。本発明は、可能なこれらのジアステレオマー及びそれらのラセミ体、分割された純粋な形態の鏡像異性体、医薬として許容されるその塩をすべて(包含することを理解されたい)。

【0033】本発明の医薬組成物は、有効成分として式Iの化合物または医薬として許容されるその塩を含有し、更に、医薬として許容される担体、及び任意にその他の治療成分を含有し得る。「医薬として許容される塩」なる用語は、無機塩基及び有機塩基を含む医薬として許容される無毒の塩から調製された塩を意味する。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第1鉄、第2鉄、リチウム、マグネシウム、第2マンガン、第1マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、などの塩である。特に好ましい塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム塩である。医薬として許容される無毒の有機塩基から誘導される塩の例は、第1、第2及び第3アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂の塩を包含し、例えば、アルギニン、ベタイン、カフエイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルフォリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydabamine)、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、などの塩である。

【0034】本発明化合物が塩基性のとき、無機及び有機の酸を含む医薬として許容される無毒の酸から塩を調製し得る。このような酸の例は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、シオウノクスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、異化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチン酸、硝酸、パモ酸(pamoic acid)、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、などである。特に好ましい酸は、クエン酸、異化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸である。

【0035】治療方法に関する以下の記載において、  
「式Ⅰの化合物」なる表現が、医薬として許容されるそ  
の場を包含することを理解されたい。

【0036】式Ⅰの化合物は、ロイコトリエンの生合成  
を阻害する能力を有するので、ヒト患者においてロイコ  
トリエンによって誘発される症状を阻害するために有用  
である。哺乳類におけるこのようなロイコトリエン生  
合成の阻害は、本発明の化合物及び医薬組成物が、哺乳  
類、特にヒトにおいて：(1)喘息のような疾患を含む  
呼吸障害、(2)アレルギー性関節炎、接触皮膚炎、ア  
レルギー性結膜炎、などのようなアレルギー及びアレルギー  
反応、(3)関節炎または炎症性腸疾患のような炎症、  
(4)疼痛、(5)乾癬、などの皮膚症状、(6)ア  
ンギナ、内臓系ショック、などのような心血管症状、  
及び(7)免疫学的または化学的(シクロスポリン(cyclosporin))な原因によって誘発された虚  
血によって生じる腎不全の治療、予防または緩和に有用  
であること、また、化合物が細胞保護薬であることを示  
す。

【0037】化合物の細胞保護活性は、動物及びヒトの  
双方において、強い刺激物の有害作用、例えばアスピリ  
ンまたはインドメタシンの消化器作用に対する胃腸粘  
膜の刺激性損傷として観察される。胃腸管に対する非ステ  
ロイド系抗炎症薬の作用をかなり軽減することに就て  
、動物試験では、細胞保護化合物が、強酸、強塩基、  
エタノール、高濃塩溶液、などの経口投与によって誘発  
される胃腸損傷を防止することが証明された。

【0038】細胞保護能力を測定するために2つのアッ  
セイを使用し得る。これらのアッセイは、(A)エタノ  
ール誘発性胃腸アッセイ及び(B)インドメタシン誘発性  
潰瘍アッセイであり、いずれも欧州特許第140,684  
号に記載されている。

【0039】予防または治療的に使用される式Ⅰの化  
合物の薬用量は勿論、治療すべき症状の重症度、式Ⅰの化  
合物の種類、及びその投与経路に従って異なる。また、  
個々の患者の年齢、体重及び応答によって異なる。抗腫  
瘍、抗アレルギーまたは抗炎症の目的、観て細胞保護  
以外の目的で使用する場合には一般に、哺乳類の体重1  
kgあたり約0.01mg〜約100mg、好ましくは  
0.01mg〜約100mgの範囲、極めて好ましくは  
0.1〜1mgの範囲の薬用量を1日に投与するかま  
たは1日数回に分割して投与する。また、いくつかの症  
例ではこれらの範囲外の薬用量の使用が必要である。

【0040】組成物を経経管投与によって使用する場合  
には、抗喘息、抗炎症または抗アレルギーのための適当  
な日用量は、体重1kgあたり式Ⅰの化合物約0.01  
mg〜約25mg(好ましくは0.01mg〜約1mg)  
であり、細胞保護のための適当な日用量は、体重1  
kgあたり式Ⅰの化合物約0.1mg〜約100mg  
(好ましくは約1mg〜約100mg、より好ましくは

約1mg〜約100mg)である。

【0041】経経管投与物を使用する場合には、抗喘息、  
抗炎症または抗アレルギー用の適当な日用量は、体重1  
kgあたり式Ⅰの化合物約0.01mg〜約100mg  
、好ましくは約0.1mg〜約100mgであり、細胞  
保護用の適当な日用量は、体重1kgあたり式Ⅰの化  
合物約0.1mg〜約100mg(好ましくは約1mg〜  
約100mg、より好ましくは約10mg〜約100mg  
)である。

【0042】眼病の治療に使用するためには、許容され  
る眼薬処方中に式Ⅰの化合物を0.001〜1重量%含  
有する溶液剤または懸濁液剤の形態の点眼剤を用いる  
とよい。

【0043】細胞保護薬として使用するときの式Ⅰの化  
合物の正確な使用量は、特に、投与の目的が損傷細胞の  
治療であるかまたは将来の損傷の予防であるか、損傷細胞  
がどの種のものであるか(例えば胃腸粘膜形成である  
かネフローゼ性壊死であるか)、損傷物質が何である  
か、などの要因に左右される。将来の損傷を予防するた  
めに式Ⅰの化合物を使用する場合には例えば、式Ⅰの化  
合物を、式Ⅰの化合物と併用しなければ細胞損傷を生じ  
るような非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、例え  
ばインドメタシンと併用する。このような用途では式Ⅰ  
の化合物を、NSAID投与の前後30分以内に投与す  
る。好ましくは、NSAIDより前に投与するかまたは  
は同時に(例えば組合せ剤形(combination  
dosage form))で投与する。

【0044】有効薬用量の本発明の化合物を動物、特にヒ  
トに与えるために適当な投与経路を使用し得る。例え  
ば、経口、直腸、局所、非経口、点眼、呼吸器、鼻孔、  
などの経路を使用し得る。適当な剤形は、錠剤、トロー  
チ剤、分散液剤、懸濁液剤、溶液剤、カプセル剤、ク  
リー剤、軟膏剤、エアゾール剤、などである。

【0045】本発明の医薬組成物は、有効成分として式  
Ⅰの化合物または医薬として許容される塩を含有し、  
更に、医薬として許容される媒体及び任意にその他  
の治療用成分を含有し得る。「医薬として許容される  
塩」なる用語は、無機塩または有機塩及び有機塩または  
は酸を含む医薬として許容される無毒の塩または酸  
から調製される塩を意味する。

【0046】組成物は、経口、直腸、局所、非経口(皮  
下、筋肉内及び静脈内を含む)、点眼(眼科)、呼吸器  
(鼻孔または口腔吸入)または鼻孔投与に適した組成物  
を含む。その症例に最適な経路は、治療すべき疾患の  
種類及び病態、活性成分の種類に基づく。組成物は、単  
独剤形(unit dosage form)として提  
供されるのが便利であり、製薬業界で公知の方法のい  
ずれによって調製され得る。

【0047】吸入投与のために、本発明の化合物を、加  
圧バックまたはネブライザーからエアゾール噴霧剤の形

面で噴出させるのが便利である。また、化合物を配合可能な粉末として運送してもよく、粉末組成物を吸入粉末の吸入器によって吸入させてもよい。吸入投与に適した好ましい送達系は、計量された薬用量を吸入させる(MDI)エアゾールであり、フルオロカーボンまたは炭化水素のような適当なプロペラント中に化合物Iが配合された懸濁液または溶液から成る。

【0048】吸入投与に適した化合物Iの製剤は、皮膚透過デバイス、エアゾール、クリーム剤、軟膏、ロション、散布剤、などである。

【0049】実際の使用では、慣用の医薬配合技術に従って、有効成分である式Iの化合物を医薬担体と均質混合させる。担体は、経口または非経口(静注を含む)などの投与に望ましい製剤の形態に応じて、種々の材料から選択される。経口剤の組成物を調製するとき、例えば懸濁液剤、エリキシル剤、溶液剤のような経口液体製剤の場合には、常用の医薬媒体のいずれか、例えば水、グリコール、油、アルコール、香料、保存料、着色料などを任意に使用し、例えば錠剤、カプセル剤または錠剤のような経口固体製剤の場合には、緩衝剤、賦形剤、崩壊剤などを任意に使用し得る。液体製剤よりも固体経口剤のほうが好ましい。錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も便利な経口用の単位剤形であり、この場合には明らかに固体医薬担体を使用する。所望の場合には、水性または非水性の標準技術によって錠剤をコーティングしてもよい。

【0050】上記のごとき常用の剤形だけでなく、式Iの化合物はまた、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第3,630,200号及び第4,008,719号に記載されたような調節放出手段及び/またはゼリバリーデバイスによって投与されてもよい。

【0051】経口投与に適した本発明の医薬組成物は、各々が所定量の有効成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤のような不連続単位形態で提供されてもよく、または、粉末もしくは顆粒の形態で提供されてもよく、または、水性もしくは非水性液体中の懸濁液もしくは溶液、水中油型エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンの形態で提供されてもよい。このような組成物は、任意の製剤方法で調整できるが、すべての方法は、1種以上の薬理成分を構成する担体と有効成分とを混合させるステップを含む。要して、有効成分を液体担体または微粉砕固体担体またはその双方と均等且つ均質に混合し、次いで必要に応じて生成物を所望の形態に形成することによって組成物を調整する。例えば、錠剤は、任意に1種以上の補助成分と共に圧縮または成形することによって調整する。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、腸面活性剤または分散剤と任意に混合した粉末または顆粒のような自由流動形態の有効成分

を適当な機械で圧縮することによって調整する。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で潤滑させた粉末状化合物の混合物を適当な機械で成形することによって調整する。好ましくは、錠剤の各々が、約2.5mg〜約500mgの有効成分を含有し、カシェ剤またはカプセル剤の各々が約2.5mg〜約500mgの有効成分を含有する。

【0052】式Iの化合物の医薬剤形の代表例を以下に示す:

注射用懸濁液剤 (i.M.)	mg/mL
式Iの化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジルアルコール	9.0
ベンズアルコニウムクロリド	1.0
注射用水	総量 1 mLまで
錠剤	mg/錠
式Iの化合物	25
微結晶セルロース	415
プロピドン	14.0
プレザラチン化澱粉	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
	500
カプセル剤	mg/カプセル
式Iの化合物	25
ラクトース粉末	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
	500

エアゾール剤	μg
式Iの化合物	24mg
レシチン、NF液体遮断剤	1.2mg
トリクロロフルオロメタン、NF	4.025gm
ジクロロフルオロメタン、NF	12.15gm

式Iの化合物に加えて、本発明の医薬組成物は更に、シクロオキシゲナーゼ阻害物質、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)、ゾメビラックジフルニサルのような末梢鎮痛薬など別の有効成分を含有し得る。式Iの化合物と第二有効成分との重量比は、各成分の有効薬用量次第で異なる。一般には、各成分を有効薬用量で使用する。従って、例えば式Iの化合物をNSAIDと併用するとき、式Iの化合物対NSAIDの重量比は一般に約1:0.0〜1:約1:1:0.0、好ましくは約2:0:1:1〜約1:2:0.0の範囲であらう。全体としては式Iの化合物と別の有効成分とを上記範囲内で混合させ、どの場合にも各有効成分を有効薬用量で使用する。

【0053】NSAIDは5グループに分類できる:

- (1) プロピオン酸誘導体;
- (2) 酢酸誘導体;
- (3) フェナミン酸 (fenamic acid) 誘導体;
- (4) オキシカム (oxicam);



(5) ビフェニルカルボン酸誘導体；

または医薬として許容されるその塩。

【0054】使用できるプロピオン酸誘導体の例は、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシク酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ビルプロフェン、ブナプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン、チオキサプロフェンである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のプロピオン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0055】従って本文で定義した「プロピオン酸誘導体」なる用語は、典型的には環系、好ましくは芳香族環系に直接またはカルボニル官能基を介して結合された遊離-C(H)(CH<sub>3</sub>)-COOHまたは-C(H)<sub>2</sub>-COOH基（これらは任意に医薬として許容される塩の形態、例えば-C(H)(CH<sub>3</sub>)-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>または-C(H)<sub>2</sub>-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>でもよい）を有する非麻酔性鎮痛薬/非ステロイド系抗炎症薬を意味する。

【0056】使用できる酢酸誘導体の例は、インドメタシン（これは好ましいNSAIDである）、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナック、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、フェンクロジク酸、フェンチアザック、フロフェナック、イブフェナック、イソキサック、オキシビナック、スリンダック、チオビナック、トルメチン、ジドメタシン及びゾメビラックである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁の酢酸誘導体もこのグループに包含される。

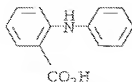
【0057】従って、本文中に定義した「酢酸誘導体」なる用語は、典型的には環系、好ましくは芳香族または芳香族環系に直接結合された遊離-C(H)<sub>2</sub>-COOH基（任意に医薬として許容される塩例例えば-C(H)<sub>2</sub>-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>の形態でもよい）を有する非麻酔性鎮痛薬/非ステロイド系抗炎症薬を意味する。

【0058】使用し得るフェナミン酸誘導体は、フルフェナミン酸、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、ニフルミン酸及びトルフェナミン酸である。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のフェナミン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0059】従って、本文中に定義した「フェナミン酸」誘導体は、基本構造：

【0060】

【化5】



を有しており、種々の置換基を含み、遊離-COOH基

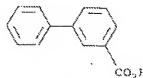
が-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>のような医薬として許容される塩の形態を有し得る非麻酔性鎮痛薬/非ステロイド系抗炎症薬である。

【0061】使用できるビフェニルカルボン酸誘導体は、ジフルニザル及びフルフェニザルである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のビフェニルカルボン酸誘導体もこのグループに包含される。

【0062】従って、本文中に定義した「ビフェニルカルボン酸誘導体」は、基本構造：

【0063】

【化6】



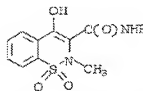
を有しており、種々の置換基を含み、遊離-COOH基が-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>のような医薬として許容される塩の形態を有し得る非麻酔性鎮痛薬/非ステロイド系抗炎症薬である。

【0064】本発明で使用できるオキシカムは、イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム、テノキシカムである。同様の鎮痛作用及び抗炎症作用を有する構造的に近縁のオキシカムはこのグループに包含される。

【0065】従って、本文中に定義される「オキシカム」は、一般式：

【0066】

【化7】



【式中、Rはアリールまたはヘテロアリール環系】で示される非麻酔性鎮痛薬及び/または非ステロイド系抗炎症薬である。

【0067】使用し得るNSAIDの別の例を以下に示す：アンフェナックナトリウム、アミノプロフェン、アミトラザフェン、アントラフェニン、アウラフィニ、ベンダザックリシネート、ベンジダニン、ペプロジン、プロバマール、プフェゾラック、シンメタシン、シベロクアゾン、クロキシメート、ダジダミン、デボキサメット、デルメタシン、デトミジン、デキシンドロプロフェン、ジアセリン、ジフィサラミン、ジフェンピラミド、エモルファジン、エンフェナミン酸、エノリカム、エビゾール、エチルサラート、エトドラック、エトフェナマート、フマナチゾールメシラート、フェンクロラック、フェンドザール、フェンフルミゾール、フェブラゾン、フロクタフェニン、フルニキシカム、フルノキサプロフェン、フルプロクアゾン、フォビルトリン、フォス

フオザール、フルクロプロフェン、グルカメタシン、グ  
アイメザール、イブプロキシム、イソフェソラック、イ  
ソニキシム、イソプロフェン、イソキシカム、レフエ  
ミンHCl、レフルノミド、ロフェミソール、ロナゾラ  
ックカルシウム、ロチファゾール、ロキソプロフェン、  
リシナクロニキシナート、メクロフェナマートナトリウ  
ム、メセクラゾン、ナブメトン、ニクチンドール、ニメ  
スリド、オルパニキシン、オキサメタシン、オキサパド  
ール、パロキシサルシトレート、ビメプロフェン、ビメ  
タシン、ビプロキセン、ピラゾラック、ピルフェニド  
ン、プログルメタシンマレエート、プロクアゾン、ピリ  
ドキシプロフェン、スドキシカム、タルメタシン、タル  
ニフルマート、テノキシカム、チアゾリノプタゾン、チ  
エラビンB、チアラミドHCl、チアラミソール、チメ  
ガジン、トルバドール、トリプタミド及びコフェナマ  
ート。

【0068】使用し得るNSAIDを製造会社の製品番  
号(Pharmaproject参照)以下に示  
す: A80156S, A861, AD1590, AF  
P802, AFP860, A177B, AP504, A  
U8001, BPCC, BW540C, CHINOIN  
127, CN100, EB382, H1508, F1  
044, GV3658, ITF182, KCNTE16  
090, KME4, LA2851, MK714, MR8  
97, MY309, ON03144, PR823, PV  
102, PV108, R830, KS2131, SCR  
152, SH440, SIR133, SPAS510,  
SQ27239, ST281, SY6001, TA6  
0, TA1-901 (4-ベンゾイル-1-インダンカ  
ルボン酸), TVX2706, U60257, UR23  
01及びWY41770。

【0069】最後に、同じく使用可能なNSAIDとし  
て、サリチル酸塩、特にアセチルサリチル酸及びフェ  
ニルブタゾン、並びに医薬として許容されるその塩がある。

【0070】好ましいNSAIDは特にインドメタシン  
であるが、それ以外ではアセチルサリチル酸、ジクロフ  
エナック、フェンブフェン、フェンプロフェン、フル  
ビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブ  
ロキセン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スリン  
ダック及びトルメチンが好ましい。

【0071】式Iの化合物を含む医薬組成物は更に、欧  
州特許第138,481号(1985年4月24日)、  
欧州特許第115,394号(1984年8月8日)、  
欧州特許第136,893号(1985年4月10  
日)、欧州特許第140,709号(1985年5月8  
日)に開示されたようなロイコトリエン生成の阻害物  
質を含有し得る。これらの特許の記載内容は本明細書に  
含まれるものとする。

【0072】式Iの化合物はまた、欧州特許第106,

565号(1984年4月25日)及び欧州特許第10  
4,885号(1984年4月4日)に開示されたよう  
なロイコトリエン拮抗物質、及び、欧州特許出願第5  
6,172号(1982年7月21日)、第61,800  
号(1982年6月10日)、英特許第2,058,7  
85号(1981年4月15日)に開示されたような当  
業界で公知のロイコトリエン拮抗物質と併用し得る。上  
記の特許及び特許出願の記載内容は本明細書に含まれる  
ものとする。

【0073】式Iの化合物を含む医薬組成物は更に第  
二有効成分として、欧州特許第11,067号(1980  
年5月28日)に開示されているようなプロスタグラン  
ジン拮抗物質、または米国特許第4,237,160号に  
開示されているようなトロンボキサン拮抗物質を含有し  
得る。組成物はまた、米国特許第4,325,961号に  
開示されているα-フルオロメチルヒスチジンのような  
ヒスチジンデカルボキシラーゼ阻害物質を含有し得る。  
式Iの化合物はまた、欧州特許第40,696号(19  
81年12月2日)に記載のアタマゾール、アミノチ  
アジアゾール、米国特許第4,283,408号、第4,  
362,736号、第4,394,508号に記載のバ  
ナドリル、シメチジン、ファモチジン、フラマジン、ヒス  
タジン、フェネルガン、ラニチジン、テルフェジンな  
どのようなH<sub>2</sub>またはH<sub>1</sub>-受容体拮抗物質と併用しても  
有利である。医薬組成物はまた、米国特許第4,255,  
431号に開示されたオメプラゾールのようなH<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>

ATPアーゼ阻害物質を含有し得る。式Iの化合物は  
また、英特許第1,144,905号及び1,144,9  
06号に記載されているような1,3-ビス(2-カル  
ボキシシクロヘキサン-5-イルオキシ)-2-ヒドロキシ  
プロパン及び近縁化合物のよう多くの細胞安定化剤と  
併用しても有効である。別の有用な医薬組成物は、式I  
の化合物を、メチセルジドのようなセロトニン拮抗物  
質、Nature, Vol.316, 126-131  
頁、1985に記載されたセロトニン拮抗物質などと組  
合せて含有する。この文節で引用した文献の記載内容は  
本明細書に含まれるものとする。

【0074】別の有用な医薬組成物は、式Iの化合物  
を、イプラロピウムブロミドのような抗コリン作用  
薬、β拮抗物質サルブタモール、メタプロテレンール、  
テルブタリン、フェノテロールのような気管支拡張薬、  
テオフィリン、コリンチオフィリナート及びニコチン  
イリンのような抗喘急薬、ニフェジピン、ジルチアゼ  
ム、ニトレンジピン、ベラパミル、ニモジピン、フェロ  
ジピンのようなカルシウム拮抗物質、コルチコステロイ  
ド、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、ベータ  
メタゾン、デキサメタゾン、ベクロメタゾンなどと共に  
含有してもよい。

【0075】本発明化合物を以下の方法で製造し得る。  
温度は7である。

【0076】出発物質であるメトキシフェニルヒドラジン $\text{I}$ は市販のものでよく、または化学文献にアセトアミドフェノール $\text{X}\text{X}\text{V}$ として記載されているものでもよい。出発物質であるベンジルフェニルヒドラジン $\text{I}$ を欧州特許第166,591号(171021A)に記載の方法で製造し、ケトン $\text{I}\text{V}$ 及び $\text{X}\text{X}\text{I}$ を欧州特許第166,591号及び欧州特許第275,667号(174961A)に記載の方法で製造する。2- (ハロメチル)キノリン $\text{V}$ は、「Quinolines」, Paris I & II, G Jones (E D.), John Wiley & Sons, Toronto, 1977及び1982に記載の方法によって得られる。また、対応する2-メチルキノリンのハロゲン化による化合物 $\text{V}$ の製造もJonesの文献に記載されている。ハロゲン化ベンジル $(\text{R}^1)_2\text{PhCH}_2\text{Hal}$ は容易に製造でき、この種の多くの化合物が米国特許第4,808,608号(173231B)のような先行技術文献に記載されている。化合物 $\text{V}$ 中のHal及び $(\text{R}^1)_2\text{PhCH}_2\text{Hal}$ 中のHalはCl, BrまたはIを示す。

【0077】インドールの多くの合成方法が化学文献に公知である。例えば、「Heterocyclic compounds」, Volume 5, Paris I, II, III, W J. Houlihan (E D.), Interscience, J. Wiley & Sons, N.Y., 1979及び「The Chemistry of Indoles」, R. J. Sundberg, Academic Press, N.Y., 1970を参照するとよい。最も普及した合成方法の一つはFischer Indole Synthesisとして知られており、方法に関する以下の記載ではこの方法を「Fischer」と略称している。

【0078】種々の方法において、中間体及び最終生成物中の $-\text{CO}_2\text{H}$ 及び $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 基を別の代表的なQ、

例えば $-\text{CONHS}(\text{O})-\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NHS}(\text{O})-\text{R}^{12}$ ,  $-\text{CONR}^{12}-\text{R}^{12}$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}$ またはテトラゾル $-\text{5-yl}$ に、米国特許第4,808,608号(173231B)に記載の方法によって変換し得る。假からプロドラッグ形態(Qが $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ )にするためには、例えば欧州特許第104,885号(168301A)の方法を使用し得る。

【0079】種々の官能基( $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , Y, O, など)を、行なわれる化学処理と適合するように選択しなければならぬことは当業者に明らかであろう。このような適合性は、保護基によって得られることしばしばあり、反応手順における特定の変更によって得られることもある。

【0080】 $\text{R}^3$ が $\text{S}-\text{R}^7$ のとき、 $m$ -クロロ過安息香酸またはモノペルオキシフタル酸またはオキシソンのような酸化剤を1当量または2当量用いてスルフィドを酸化することによって対応するスルホキシド及びスルホンを調製し得る(Frost, J. Org. Chem., 1088, 532頁)。

【0081】以下の方法の多くは、エステル官能基の塩基性加水分解によって対応するカルボン酸を得るステップを含む。どの場合にも、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸のような適当な酸で反応混合物を酸性化することによって遊離酸が得られる。

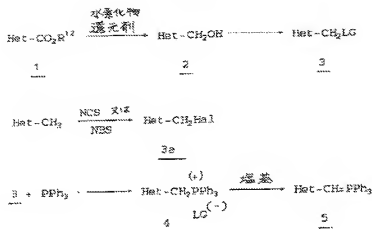
【0082】化合物6, 10, 11, 16, 17, 19, 23, 24, 27, 28及びそれらの前駆体エステルはすべて、本発明の式Iの化合物の例である。

【0083】ローマ数字(I, V, X, XV, XXV, XXXI, XXXV)によって指定されている化合物は公知であり、欧州特許第419,049号に化合物に対応する。該特許の記載は本明細書に含まれるものとする。

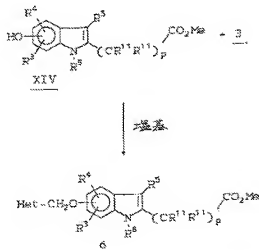
【0084】

【化8】

## 方法 1



## 方法 2



## 方法 1

エーテル、THF、ヘキサン、トルエンまたはその混合物のような適当な溶媒中で水素化アルミニウムリチウム、ホウ水素化ナトリウム、DIBAL-Hのような還元剤によってカルボキシ誘導体を還元してアルコール2を得る。当業界で公知の方法によって2のアルコール官能基をハロゲン化物またはスルホネートエステル（メシラート、トシラート、トリフラート、など）のような適当な脱離基（LG）に変換して中間体3を生成する。四塩化炭素、ベンゼンなどの適当な溶媒中でNCSまたはNBSのようなハロゲン化剤と共に加熱してメチル化合物Het-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>をハロゲン化することによって3の有用なサブグループを製造し得る。

【0085】エーテル、アセトニトリル、THFまたは

同様の溶媒中でトリフェニルホスフィンと3とを反応させてホスホニウム塩4を生成する。ホスホニウム塩4の反応性に応じて化合物4をF<sub>1</sub>N、水素化ナトリウム、ブチリチウムまたはアルコキシドのような塩基で処理することによってイリド5に変換する。

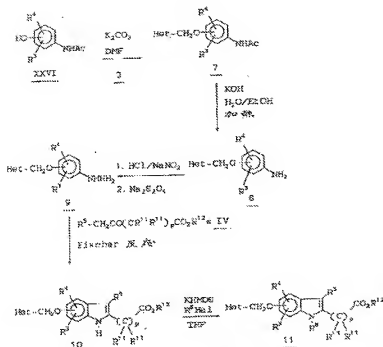
## 【0086】方法 2

アセトン、アセトニトリルまたはDMFのような適当な溶媒中で炭酸カリウムまたは炭酸セシウムのような適当な塩基の存在下に化合物3をフェノールXIVと反応させて化合物6を生成し、この化合物6を標準手順によって対応するカルボン酸に変換し得る。

## 【0087】

## 【化9】

反応式 3



方法3

DMFまたはNMPのような極性溶液中で炭酸カリウムのような炭酸塩またはアルカリ金属水素化物を塩基として使用して適当なN-アセチル化アミノフェノールX、XV、Iと3とを反応させる。得られたアセトアニリド7を標準塩基性条件、好ましくは還流下のアルコール性水酸化カリウムを用いて脱アセチル化してアニリン誘導体8を生成する。水性媒体中のナトリウム/ヒドロサルファイトを用いた中間ジアゾニウム塩の還元によってアニリ

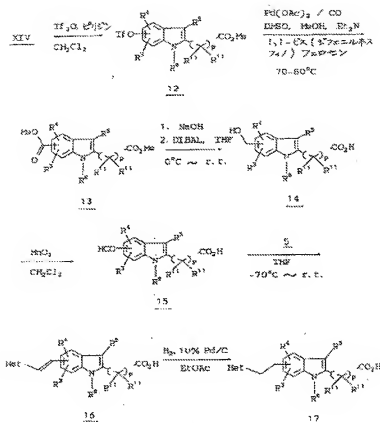
ン誘導体8をヒドラジン類似体9に変換する。

【0088】次に、ケトンIVによるFischerインドール化を用いてヒドラジン9を処理して化合物10を生成し、次いでTHF中のKHMDSまたはDMF中のNaHのような適当な塩基と $R^3-Hal$ とを用いて化合物10のインドール環素をアルキル化して化合物11を得る。

【0089】

【化10】

方法 4

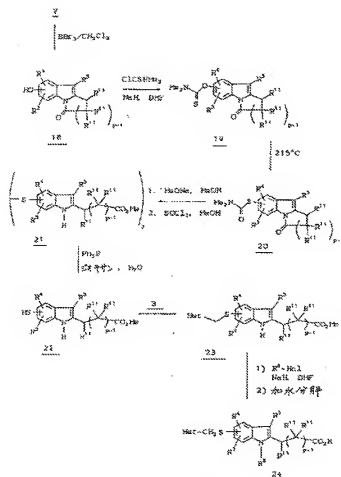


方法 A

ジクロロメタン中のピリジンのような溶媒中のトリフルオロメチルスルホン酸無水物 (Tf<sub>2</sub>O) で処理することによってインドールフェノール X I V をフェノールトリフラート 12 に変換する。一酸化炭素雰囲気中の酢酸パラジウム触媒作用下にフェノールトリフラートをカルボキシメチル化して化合物 13 とする。1,1-ビス (ジフェニルホスフィノ)フェセン) のようなホスフィンリガンドがこの反応を促進する。種々の水素化物還元剤によってカルボキシメチル化インドールを還元する。加水分解エステルに対して T H F 中の D I B A L - H を使用するのが便利である。還元したカルビノール生成物 1

4 30 4 を代表的溶媒であるメチレンクロリド中の一酸化マンガニンによって適宜酸化してホルミル化誘導体 15 を得る。次に、T H F のようなエーテル系溶媒中の無水条件下に典型的には方法 4 に示すようなウィッチ試薬 5 を使用してカルボニオン条件下にアルデヒド 15 をホモログ化する。この反応の温度は典型的には -70 °C 程度である。このようにしてインドールステリル類似体 (トランス) 16 が形成される。酢酸エチルのような有機溶媒中の H<sub>2</sub> 及び P d / C を用いた接触還元によってステリル系を更に変換して飽和化合物 17 を得る。  
【0090】  
【化 11】

要 約



方法 5

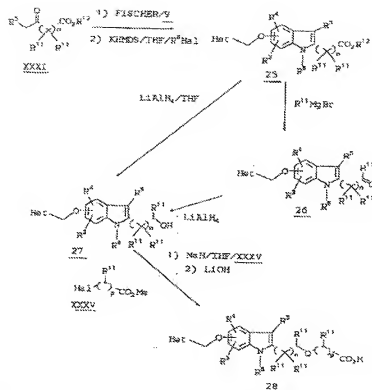
方法 5 に示した手順で 2.3 及び 2.4 のような化合物 1 のインドールチオ類似体を適宜調製する。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> のような塩素化溶媒中の BBr<sub>3</sub> によって化合物 1 を処理して、メチルエーテル及びインドール N-ベンジル基の双方を開裂し、生成物を環化してインドールラクタム 18 とする。この化合物を N,N-ジメチルチオカルバモイルインドール 19 として誘導体化し、次いで 200℃よりも高温で熱転位して N,N-ジメチルカルバモイルチオインドール誘導体 20 とする。加熱の持続時間次第では、ジチオール化 (R<sup>1</sup>—S—R<sup>2</sup>→R<sup>1</sup>—B—R<sup>2</sup>→R<sup>1</sup>—H) も

30 生じ得る。強塩基、代表的にはメタノール中のナトリウムメトキシドを用いて 20 を加水分解し得る。この反応中に自発的にジスルフィド 21 が形成される。水性ジオキサン中のトリフェニルホスフィンを用いて 21 を還元すると 2.2 が生成される。有機塩基の熱媒作用下に、適宜置換した誘導体 3 に 2.2 を結合する。典型的には、メチレンクロリドのような有機溶媒中のトリエチルアミンを使用する。方法 3 に記載の標準条件下でインドール 2.3 を N-置換誘導体 2.4 に変換する。

【0091】

【化 1 2】

## 方法 6



## 方法 6

$\text{XXXI}$  のような種々のケトンとの Fischer 反応  
 によってヒドラジン  $\text{u}$  を置換インドールに直接変換し  
 得る。方法 3 に記載の条件でインドールを  $\text{N}$ -アルキル  
 化して  $\text{hct}$ -メトキシインドールアルカノエートエス  
 テル  $\text{25}$  を生成する。ジエチルエーテルのようなエー  
 テル溶液中のアルキルマグネシウムハロゲン化物を用いた  
 グリニヤール条件または THF のようなエーテル溶液中  
 の水素化アルミニウムリチウムの使用によってエステル

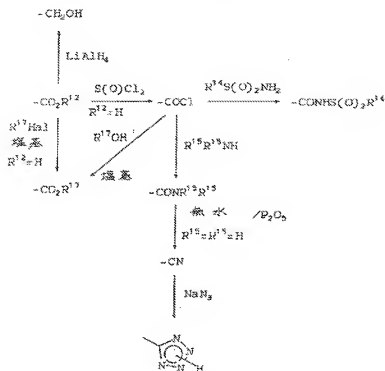
$\text{25}$  をケトンまたはカルビノールに変換する。このよ  
 うに生成されたカルビノール  $\text{27}$  を更に、THF のような  
 適当な溶液中で塩基として水素化ナトリウムを使用して  
 ハロエステル  $\text{XXXV}$  と反応させて本発明のエステル化  
 化合物に変換し得る。次いでエステルを加水分解すると、  
 本発明の化合物  $\text{28}$  が得られる。

【0092】

【化13】



図 28\_7



1H-2H-ピラゾール-5-イル

方法7

入手容易なカルボン酸誘導体 $\text{-CO}_2\text{R}^{12}$ を出発物質とした種々のQの製法を方法7にまとめる。示された反応の多くが可逆的であることは当業者に容易に理解されよう。従って、例えば、 $\text{-CN}$ 基はアミド及びカルボン酸官能基を調製するための出発物質として使用し得る。方法7に示す反応及びスルホンアミド基 $(\text{-S(O)}_2\text{NR}^{15})$ の合成方法は当業界でよく知られている。例えば、以下の文献を参照するとよい：I. J. March, Advanced Organic Chemistry

Y, 3rd ed., J. Wiley and Sons, Toronto, 1985; 2. S. R. Sandler and W. Kato, Organic Functional Group Preparation, I & II, Academic Press, Toronto, 1983 & 1986;

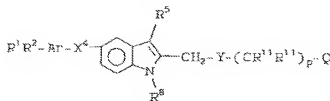
代表的化合物

表Iは本発明の代表的化合物を示す。

【0093】

【表1】

表 I



Ia

Ex	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y-(CR <sup>11</sup> R <sup>11</sup> ) <sub>p</sub> -Q
1	H/H	イソプロピル-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
2	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
3	H/H	2-メチル-5-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
4	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
5	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
6	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
7	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
8	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
9	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
10	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
11	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
12	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
13	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
14	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
15	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
16	H/H	1,4-ナフチリジン-2-イル	CH <sub>3</sub> O	5-1-8u	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H

# 生物学的活性の測定アッセイ

表 I の化合物の哺乳類ロイコトリエン合成阻害活性を測定するために以下のアッセイを用いて試験し得る。

【0094】ラット腹腔内多形核 (PMN)、白血球アッセイ

エーテル麻酔したラットに 8 ml のカゼイン酸ナトリウム懸濁液 (水約 50 ml 中に 6 g) を注射 (腹腔内) する。15-24 時間後、ラットを殺し (CO<sub>2</sub>)、腹腔の細胞を 20 ml のバッファ (NaOH で pH 7.4 に調整した 30 mM の HEPES を含有するイーグル MEM 培地) で洗浄することによって回収する。細胞をペレット化し (50 × g, 5 分間)、濃く攪拌しながらバッファに再懸濁させ、レンズ紙で濾過し、再遠心し、最後に、10 細胞/ml でバッファに再懸濁させる。PMN 懸濁液の 500 ml のアリコートと被検化合物とを 37°C で 2 分間ブレインキュベートし、次いで、10 mM の A-23187 を添加する。懸濁液を更に 4 分間攪拌し、第 2 の 500 ml の PMN に 37°C でアリコートを加えることによって LTB<sub>4</sub> 含量をバイオアッセイする。第 1 のインキュベーションで産生された LTB<sub>4</sub> は第 2 の PMN を凝集させるので、これを光透過の変化によって測定する。アッセイアリコートのサイズは、未処理対照に対する透過変化が最大値より小さい値 (通常

は 70%) を与えるように選択する。LTB<sub>4</sub> 形成の阻害% を、サンプル中の透過変化と化合物非含有対照中の透過変化との割合から計算する。

【0095】ヒト多形核 (PMN) 白血球 LTB<sub>4</sub> アッセイ

A. ヒト PMN の調製。1 週間前から薬を使用していない有志供血者から前腕部部の静脈穿刺によってヒト血液を採取する。血液を直ちに 10% (v/v) クエン酸ナトリウム (0.13 M) または 5% (v/v) ナトリウムヘパリン (1000 IU/ml) に添加する。B. 0.5 M (Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1977 (supp. 97), 77 (1968)) に記載されているように、赤血球のデキストラン沈降、次いで、Ficoll-Hypaque (比重 1.077) を用いた遠心によって、抗凝剤血液から PMN を単離する。T. 15 バッファ (pH 7.65) 中の凝化アンモニウム (0.16 M) との接触後の溶解によって凝集赤血球を除去し、Ca<sup>2+</sup> (1.4 mM) と Mg<sup>2+</sup> (0.7 mM) とを含む pH 7.4 の HEPES (15 mM) 緩衝 Hanks 平衡塩溶液に PMN を 5 × 10<sup>6</sup> 細胞/ml で再懸濁させる。トリパンブルー排除法によって生存率を評価する。

【0096】B. LTB<sub>4</sub> の生成及びラジオイムノアッセイ

イ。

【0097】PMN (0.5mL;  $2.5 \times 10^5$ 細胞) をプラスチック管に入れ、希望濃度の遊離化合物または対照としてビヒクル(DMSO、最終濃度0.2%)と共にインキュベート(37℃、2分間)する。カルシウムイノゾフォスファタ23187(最終濃度10mM)を添加するかまたは対照サンプルにはビヒクルを添加してLTB<sub>4</sub>の合成を開始させ、37℃で5分間維持する。次いで、冷メタノール(0.25mL)を添加して反応を終了させ、全PMN反応混合物のサンプルを取り出して、LTB<sub>4</sub>のラジオイムノアッセイを行なう。

【0098】ラジオイムノアッセイバッファ(RIAバッファ) (リン酸カルシウム1mM; EDTA、ナトリウム0.1mM; Thimerosal 0.025mM; ゼラチン0.1%, pH 7.3) 中の既知濃度のLTB<sub>4</sub>標品のサンプル(50mL)またはRIAバッファで1:1に希釈したPMN反応混合物を反応管に添加する。次に、<sup>125</sup>I-LTB<sub>4</sub>(100mLのRIAバッファ中で10nC)とLTB<sub>4</sub>-抗血清(RIAバッファ中の1:3000の希釈液100mL)とを添加し、管を激しく震盪する。4℃で夜インキュベーションすることによって反応体を平衡化させる。遊離LTB<sub>4</sub>から抗体結合LTB<sub>4</sub>を分離するために、活性炭(0.25%デキストランT-70を含むRIAバッファ中の3%活性炭)のアリコート(50mL)を添加し、管を激しく震盪させ、室温で10分間静置した後で遠心する(1500×g; 10分; 4℃)。抗体結合LTB<sub>4</sub>を含む上清をバイアルに抽出し、AquaSol 2(4mL)を添加する。液体シンチレーションスペクトロメトリによって放射能を測定する。抗血清の特性及び処理の感度はRokach他によって記載されている(*Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 1984, 13, 21)。被検及び対照用サンプル(約20ng/10<sup>6</sup>細胞)中で産生されたLTB<sub>4</sub>の量を計算する。4パラメータルゴリズムを用いて阻害用量-反応曲線を作成し、これらの曲線からIC<sub>50</sub>の値を決定する。

【0099】喘息ラットアッセイ  
喘息ラット系の近親交配ラットを用いる。雌(190~250g)及び雄(250~400g)の双方を用いる。

【0100】結晶化し凍結乾燥した卵アルブミン(EA)、グレードVをSigma Chemical Co., St. Louisから入手する。水酸化アルミニウムをRegis Chemical Company, Chicagoから入手する。メチセルジド二マリン酸塩をSandoz Ltd., Baselから入手する。

【0101】内部寸法10×6×4インチの通気プラスチック箱の中で抗原刺激しその後の呼吸を記録する。箱

の蓋は着脱自在である。使用中の箱を4つのクランプで所定位置にしっかりと固定し、ソフトウェア・カスケードによって気密シールを保持する。箱の各末端の中央に気密シールを介してDoville'sネプライザー(N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)を挿入する。箱の各末端も出口を有している。箱の一端にFleisch No.0000の呼吸速度描写計を挿入し、Grass容積縮減圧力変換器

(PT5-A)に接続し、変換器を適当なカプラーを介してBeckman Type R Dynographに接続する。抗原のエアゾール化中は、出口を開いて呼吸速度描写計を室から隔離する。呼吸パターン記録中は、出口を閉じて呼吸速度描写計を室に接続する。抗原刺激のためには、3%の抗原を含む生理食塩水溶液2mLを各ネプライザーに入れ、10psi及び流速8リットル/分で作動する小さいPeltierダイアフラムポンプから空気を送ってエアゾール化する。

【0102】1mgのEAと200mgの水酸化アルミニウムとを生理食塩水溶液中に含む懸濁液1mLを注射(皮下注射)することによってラットを操作する。これらのラットを操作後12~24日の間に使用する。死後からセロトニン成分を除去するために、エアゾール抗原刺激の5分前に3.0mg/kgのメチセルジドの静注によってラットを前処理する。次いで、3%のEAを含む生理食塩水溶液のエアゾールを正確に1分間ラットに噴霧し、ラットの呼吸プロフィールを30分間記録する。呼吸記録から呼吸困難症状の持続時間を測定する。

【0103】化合物は通常は、抗原刺激の1~4時間前に経口投与するかまたは抗原刺激の2分前に静注する。これらの化合物を生理食塩水溶液もしくは1%メトセル(methylcel)に溶解させるかまたは1%メトセルに懸濁させる。注入量は1mL/kg(静注)または10mL/kg(経口)である。経口処理の前にラットを一晩絶食させる。化合物の活性を、呼吸困難症状の持続時間を短縮する能力として、ビヒクル処理した対照群と比較によって決定する。通常は、化合物の1日用量を試験し、ED<sub>50</sub>を決定する。ED<sub>50</sub>は50%の阻害を50%阻害する薬用量(mg/kg)と定義される。

【0104】

【実施例】本発明を以下の非限定実施例で更に説明する。温度はすべて℃である。

【0105】**生薬**

**調製物1:**メチル-3-[1-(4-クロロベンジル)-3-メチル-5-ヒドロキシインドル-2-イル]-2,2-ジメチルプロパンエート  
→20℃の20mLのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の1.05g(2.7mmol)の3-[1-(4-クロロベンジル)-3-メチル-5-メトキシインドル-2-イル]-2,2-ジメチルプロパン酸(欧州特許第166,591号、実施例22)と800μLのエタノール(10mmol)の溶液に、2.17g(16mmol)のAlCl<sub>3</sub>

を少量ずつ添加した。反応液が淡褐色に変化し、室温で一晩攪拌した。朝になって反応を終了させ(11c)、1NのHCl溶液に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて3回抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過した。濾液を蒸発させ、残留シロップ(680mg)に20mLのEt<sub>2</sub>Oを添加し、次いでジアゾメタンのエーテル溶液を添加した。溶媒を蒸発させると、晶様固体化合物が得られた。これを更に精製しないで以後のステップで使用した。

【0106】<sup>1</sup>H NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.3-7.15 (m, 3H, 芳香族) ; 6.96 (m, 1H, 芳香族) ; 6.70 (m, 3H, 芳香族) ; 5.34 (s, 2H, N-C(H)<sub>2</sub>) ; 4.8-4.5 (m, 1H, -OH) ; 3.76 (s, 3H, -C(H)<sub>3</sub>Me) ; 3.12 (s, 2H, 2'-C(H)<sub>2</sub>) ; 2.40 (s, 3H, 3-Me) ; 1.44 (s, 3H, C(Me)<sub>3</sub>)。

【0107】調製物2: メチル-3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-ヒドロキシインドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エー

酢特許第419,049号、実施例1、ステップCに記載の方法で標題化合物を調製した。

【0108】調製物3: 3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-ヒドロキシインドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エーテル) (150mg) のDMF (1050mL) 中のLiH (12.6g) とHMPA (105mL) との混合物に2-メチル-2-ブチルプロパンオール (178mL) を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いでDMF (450mL) 中の3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-メトキシインドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸メチルエステル (150g) (欧州特許第419,049号、実施例1、ステップA) をゆっくりと添加した。混合物を150℃までゆっくりと加熱し、この温度で18時間維持した。室温に冷却後、上清液を抽出し、残液をH<sub>2</sub>Oに溶解し、1NのHClで酸性化し、Et<sub>2</sub>Oで2回抽出し、ブラインで2回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発乾燥すると標題化合物が得られた。

【0109】調製物4: 3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-ヒドロキシインドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸アリルエ

ステル 調製ステップ3で得られた化合物 (150g) をDMF (1.2L) に溶解し、次いで溶液を氷水浴で冷却した。この溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138g) を少量ずつ添加し、混合物を30分間攪拌した。アリルブロミド (162g) を添加し、氷浴を除去し、混合物を18時間攪拌した。混合物に水性NH<sub>4</sub>Clを添加し、Et<sub>2</sub>Oで抽出した。有機層をH<sub>2</sub>O及びブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>

で乾燥し、濾過し、蒸発乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると標題化合物が得られた: m.p. 150~151℃。

【0110】実施例1

3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-((1-イソキノリン-3-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エーテル) (150mg) (調製物4) ; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202mg) 及び3-クロロメチルイソキノリン (66mg) の混合物を65℃で4時間加熱した。室温に冷却後、混合物にH<sub>2</sub>Oを添加し、Et<sub>2</sub>Oで2回抽出した。有機層を合わせてブラインで2回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して蒸発乾燥した。ヘキサン中の15% Et<sub>2</sub>Oを溶出剤として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると174mgの標題化合物が得られた。この化合物をそのまま次のステップで使用した。

【0111】ステップ2: 3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-((1-イソキノリン-3-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エーテル) (174mg) をTHF (5mL) ; MeOH (3mL) ; 1NのLiOH (1.3mL) に溶解し、65℃で1時間加熱した。室温に冷却後、混合物を1NのHClで酸性化し、Et<sub>2</sub>Oで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発乾燥した。1:1のEt<sub>2</sub>O/ヘキサンでまず溶出し次いでこの溶媒に5% Et<sub>2</sub>Oを添加するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物 (126mg) が白色固体として得られた: m.p. 227.5~228.5℃。

【0112】実施例2  
m.p. 205~207℃。  
【0113】実施例3  
3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-((1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エーテル) (150mg) (調製物4) ; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202mg) 及び3-クロロメチル1,6-ナフチリジン (8.8mg) の混合物を65℃で4時間加熱した。室温に冷却後、混合物にH<sub>2</sub>Oを添加し、Et<sub>2</sub>Oで2回抽出した。有機層を合わせてブラインで2回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して蒸発乾燥した。ヘキサン中の15% Et<sub>2</sub>Oを溶出剤として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると174mgの標題化合物が得られた。この化合物をそのまま次のステップで使用した。

【0114】ステップ2: 3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-((1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エーテル) (174mg) をTHF (5mL) ; MeOH (3mL) ; 1NのLiOH (1.3mL) に溶解し、65℃で1時間加熱した。室温に冷却後、混合物を1NのHClで酸性化し、Et<sub>2</sub>Oで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、蒸発乾燥した。1:1のEt<sub>2</sub>O/ヘキサンでまず溶出し次いでこの溶媒に5% Et<sub>2</sub>Oを添加するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物 (126mg) が白色固体として得られた: m.p. 227.5~228.5℃。

【0115】実施例4  
m.p. 205~207℃。  
【0116】実施例5  
3-((1-(4-クロロベンジル)-3-((1-ブチルチオ)-5-((1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸エーテル) (150mg) (調製物4) ; Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202mg) 及び3-クロロメチル1,6-ナフチリジン (8.8mg) の混合物を65℃で4時間加熱した。室温に冷却後、混合物にH<sub>2</sub>Oを添加し、Et<sub>2</sub>Oで2回抽出した。有機層を合わせてブラインで2回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>

化ベンゾイル (3.20 mg) を添加した。混合物を2つの150ワットのスポットライトで連続下に4時間照射した。次いで混合物を室温まで冷却し、蒸発乾固し、酢酸エチル:トルエン (1:1) を溶出剤として用いたフラッシュシリカゲルでクロマトグラフィー処理すると純度80%の標置化合物が得られた。これをそのまま次のステップで利用した。

【0114】ステップ2: メチル3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート  
アセトニトリル (5 mL) 中の3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,6-ナフチリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート (欧州特許第419,049号, 3月27日, 1991年, 実施例1, ステップ3) (350 mg) の溶液に,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (489 mg) とステップ1で得られた純度80%のハロゲン化物 (180 mg) とを添加した。混合物を室温で18時間攪拌し、次いで混合物を25%水性 $\text{NH}_4\text{OAc}$  (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、蒸発乾固した。酢酸エチル:トルエン (2:3) を溶出剤として用いたフラッシュシリカゲルで残渣をクロマトグラフィー処理すると標置化合物が白色固体として得られた; m.p. 152~155°C。

【0115】ステップ3: 3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,6-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸  
ステップ2で得られた化合物 (280 mg) を THF (3 mL),  $\text{MeOH}$  (1.5 mL), 2Nの $\text{LiOH}$  (0.27 mL) に溶解し70°Cで6時間加熱することによって加水分解した。溶液を室温に冷却し、 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) で希釈し、氷酢酸でpH5に酸性化し、次いで25%水性 $\text{NH}_4\text{OAc}$  (50 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) した。溶液を蒸発乾固し、トルエン (50 mL) と同時蒸発させると標置化合物である酸が白色固体として得られた;

m.p. 204°C (分解)。

【0116】実施例10

m.p. 215~217°C。

【0117】実施例11

m.p. 230°C (分解)。

【0118】実施例12

3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(キノキサリン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸  
実施例9、ステップ2の2-クロロメチル-1,6-ナフチリジンに代えて、2-クロロメチルキノキサリン (G.E. Jeromin, Chem. Ber. 1987, 120 (4), 649) を用い、実施例9のステップ2及び3に記載の手順で処理すると、標置化合物が固体として得られた; m.p. 216~219°C。

【0119】実施例13

3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,8-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

ステップ1: 2-クロロメチル-1,8-ナフチリジン  
CC14中の2-メチル-1,8-ナフチリジン (Chem. Pharm. Bull., 19, 1857 (1971)), N-クロロスクシンイミド (1.1%) 及び触媒量の過酸化ベンゾイルの溶液を225ワットのランプで連続下に5時間照射した。冷却後、固体を濾過し、濾液を蒸発乾固した。残留物をクロマトグラフィー処理すると標置化合物が得られた。

【0120】ステップ2: 3-(1-(4-クロロベンジル)-3-(1-ブチルチオ)-5-(1,8-ナフチリジン-2-イルメトキシ) インドル-2-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

実施例9、ステップ2の2-クロロメチル-1,6-ナフチリジンに代えて、2-クロロメチル-1,8-ナフチリジンを用い、実施例9のステップ2及び3に記載の手順で処理すると、標置化合物が固体として得られた; m.p. 122°C。

【0121】実施例14

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.18 (s, 9H), 1.21 (s, 6H), 3.35 (b s, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.8~6.9 (m, 4H), 7.2~7.3 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.43 ppm (d, 1H)。

【0122】実施例15

m.p. 186~188°C (分解)。

【0123】実施例16

m.p. 176~180°C (分解)。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	社内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/47	A A H			
	A C B			
	A C J			
	A C V			
31/495	A B U			
C 07 D 401/12	2 0 9			
403/12	2 0 9			
471/04	1 0 8 A			
	1 1 3			
	1 1 4 A			

(72) 発明者 ジョン・エイチ・ハツチンソン  
 カナダ国、エイチ・3・エイチ・1・テイ  
 ー・6、ケベック、モンリオール、コー  
 ト・デ・ネージュ・3455、アバートメン  
 ト・304

(72) 発明者 ミシエル・テリアン  
 カナダ国、エイチ・7・アール・4・アー  
 ル・2、ケベック、ラバル、トウエンティ  
 ファースト・アベニュー・944

(72) 発明者 リシャール・フルネット  
 カナダ国、エイチ・7・エム・4・エス・  
 7、ケベック、ラバル、ピモン、ドウ・フ  
 ンブル・1915